

Антонів А. А.

кандидат медичних наук, асистент  
кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб  
Буковинського державного медичного університету  
м. Чернівці, Україна

## ВПЛИВ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ПРОТЕОЛІЗУ НА РОЗВИТОК ТА ПРОГРЕСУВАННЯ СОМАТОФОРМНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАМЕНЕВИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

**Анотація:** У статті наведені дані про аналіз різних ланок системи згортання крові, протизгортаючої активності крові, фібринолізу та системного плазматичного протеолізу у співвідношенні з гемореологічними параметрами при поєднаному перебігу ХНХ та СВД або ГХ має за мету встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань і, в подальшому, розробити шляхи корекції виявлених порушень.

**Аннотация:** В статье наведены данные об анализе различных звеньев системы свертывания крови, противосвертывающей активности крови, фибринолиза и системного плазменного протеолиза в соотношении с гемореологическими параметрами при совместном течении хронического некаменевый холецистит (ХНХ) и соматоформные вегетативной дисфункции (СВД) или гипертонической болезни (ГБ) имеет целью установить вероятные механизмы прогрессирования этих заболеваний и, в дальнейшем, разработать пути коррекции выявленных нарушений.

**Summary:** The article presents the data of various stages of blood clotting, blood anticoagulant activity, fibrinolysis and systemic plasma proteolysis in relation to haemato rheological properties in a combined course of chronic non-calculous cholecystitis (CNCC) and somatoform vegetative dysfunction (SVD) or hypertension disease (HD) and aims to establish probable mechanisms of these diseases progression and subsequently, to develop the ways to correct detected violations.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається основною проблемою здоров'я в більшості країн світу внаслідок її впливу на показники смертності і захворюваності, яка значно знижує працездатність населення [2, 5,]. Поширеність ГХ збільшується з віком і складає приблизно 44% у осіб 40-60 років, і вже майже 60% серед осіб, вік яких перевищує 70 років [1]. Водночас, за останній час істотно зросла частка осіб, хворих на ГХ молодого віку [4]. Враховуючи вищезазначене, завжди актуальною є проблема вивчення та доповнення патогенезу ГХ на тлі супровідної патології, привнесення нових, невідомих раніше ланок та механізмів її прогресування.

Преморбідний період ГХ найчастіше реалізується через соматоформну вегетативну дисфункцію (СВД), яка є однією з ланок «серцево-судинного континууму» [2,3], що зумовлює необхідність вивчення умов її виникнення, причин формування та прогресування.

Діагноз СВД також передбачає вегетативну дисфункцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема розвиток різних типів дисфункції жовчного міхура (ДЖМ) та жовчовивідних шляхів (ДЖВШ), які є надзвичайно поширеними функціональними захворюваннями біліарного тракту – зустрічаються у популяції із частотою від 5 до 20%, і, водночас, є предикторами розвитку хронічного некаменевий холецистит (ХНХ) та жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [7, 8, 9].

Мета дослідження: вивчити особливості ланок системи згортання крові, протизгортаючої активності крові, фібринолізу та системного плазматичного протеолізу у при поєднаному перебігу ХНХ та СВД або ГХ має за мету встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації

цієї мети обстежено 138 хворих на ХНХ із супровідною СВД. Залежно від варіанту перебігу СВД хворі на ХНХ були поділені на три групи: перша - хворі (31 особа) на ХНХ та СВД за гіпертензивним типом (ГіперТТ); друга - хворі на ХНХ із СВД за гіпотензивним типом (ГіпоТТ) (35 осіб) та третя - хворі на ХНХ із кардіальним неврозом (КН) (22 особи). Четверту групу склали 40 осіб, хворих на ГХ II стадії. Контрольну групу склали 30 ПЗО відповідного віку.

Кров для біохімічного дослідження брали із ліктьової вени вранці натще. Для вивчення системи регуляції агрегатного стану крові її набирали у силиконовані пробірки, використовуючи як стабілізатор 3,8% розчин цитрату натрію у відношенні 1:9. Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за показником протромбінового часу (ПТЧ), фібринолітичну активність плазми (СФА), потенційну активність плазміногену, вміст фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну ІІІ, активність XIII фактора вивчали за допомогою наборів реактивів фірми „Danush Ltd” (м.Львів) за методиками Н. Тица. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан ферментативного (ФФА) та неферментативного фібринолізу (НФА), протеолітичну активність плазми крові, використовуючи азоальбумін (інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА)), азоказеїн (інтенсивність лізису азоказеїну (ІЛАК)), азокол (інтенсивність лізису азоколу (ІЛК)). Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження. Аналіз результатів дослідження 2-ї фази коагуляційного гемостазу показав, що ПТІ у пацієнтів 2-ї групи (табл.1) був знижений на 21,9% у порівнянні з показником у ПЗО

( $p < 0,05$ ). Водночас, у хворих 1-ї, 3-ї та 4-ї груп порівняння ППТ мав тенденцію до зростання, що вказує на існування ризику формування гіперкоагуляційного синдрому ( $p > 0,05$ ). Дослідження 3-ї фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові свідчить, що у хворих усіх груп спостереження цей показник був вірогідно нижчим: хворих 1-ї групи – на 34,4%, 2-ї групи – на 48,8%, 3-ї – на 26,6% ( $p_{1-3} < 0,05$ ), за виключенням 4-ї групи, у якій він зростав на 31,3% ( $p < 0,05$ ) і вірогідно відрізнявся при порівнянні в міжгруповому аспекті ( $p < 0,05$ ). Зростання вмісту фібриногену у хворих на ХНХ із ГХ свідчить про формування гіперкоагуляційного синдрому. Зниження вмісту фібриногену в крові хворих на ХНХ із СВД свідчить або про недостатність синтезу I фактора зсідання крові у печінці (однак функціональний стан печінки у обстежених хворих знаходився у межах норми), або про активацію системи гемостазу у відповідь на запалення, що сприяє розвитку стану гіперкоагуляції, утворенню пристінкових мікротромбів та залученню значної кількості фібриногену у цей процес.

При аналізі антикоагуляційного потенціалу крові встановлено зменшення активності АТІІІ у 1-ї, 3-ї та 4-ї групах хворих, із максимальним відсотком зниження у хворих 3-ї та 4-ї групи – відповідно на 21,3% та 29,7% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою ПЗО. Однак у хворих 1-ї групи зменшення активності АТІІІ було невірогідне ( $p > 0,05$ ), а у пацієнтів 2-ї групи показник мав тенденцію до зростання ( $p > 0,05$ ). АТІІІ є компонентом протизсідальної системи та чинником, який одночасно забезпечує гальмування протеолізу та фібринолізу. СФА плазми крові у хворих 1-ї та 3-ї груп була вірогідно нижчою від контрольних показників: у 1-ї групі – на 13,5%, у 3-ї групі – на 31,8% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи спостерігалось незначне зростання СФА плазми на 11,2% ( $p < 0,05$ ), що вказує на активацію компенсаторних механізмів збереження балансу у системі гемостазу у пацієнтів цієї групи. Гальмування СФА у хворих 1-ї, 3-ї та 4-ї груп відбувалось внаслідок зниження ФФА: у хворих 1-ї групи показник був вірогідно нижчим за контрольні на 32,5%, у 3-ї групі – на 66,7%, у 4-ї групі – на 48,3%, у той час, як у хворих 2-ї групи було зареєстровано незначне вірогідне пригнічення ФФА – на 16,7% ( $p_{1-4} < 0,05$ ). Водночас, НФА у хворих усіх груп зростала, про що свідчить збільшення показника НФА у порівнянні з групою ПЗО відповідно в 1,4, 1,9 та 1,6, 1,6 рази ( $p_{1-4} < 0,05$ ). Тобто у хворих 2-ї групи НФА набула компенсаторно максимальної інтенсивності ( $p < 0,05$ ). Водночас, мало місце вірогідне зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу: у 1-ї групі – у 1,6 рази, у 2-ї групі – в 1,2 рази, у 3-ї та 4-ї групах – у 2,0 рази ( $p_{1-4} < 0,05$ ) у порівнянні з ПЗО із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між групами 2 та 3, 2 і 4 групами ( $p < 0,05$ ). Цей факт вказує на одну з причин гальмування ФФА у всіх групах хворих. Водночас, аналіз показника ПАП відображає механізми зростання НФА у обстежених пацієнтів:

зокрема, ПАП у хворих 1-ї групи змінювалась невірогідно, однак у хворих 2-ї, 3-ї груп ПАП вірогідно зростала відповідно на 19,7% та 16,9% ( $p < 0,05$ ) (табл.1).

Активність фібринстабілізуючого фактора у хворих 1-ї та 2-ї групах змінювалась невірогідно, а у хворих 3-ї та 4-ї груп – знижувалась на 24,8% та 33,7% відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл.1), що свідчить про порушення посткоагуляційної фази зсідання крові. Результати дослідження чинників коагуляційного гемостазу, протизсідальної та фібринолітичної систем у пацієнтів з ХНХ із СВД за ГіперТТ та КН, а також за коморбідності між ХНХ та ГХ вказують на тенденцію до формування гіперкоагуляційного синдрому внаслідок недостатності факторів протизсідальної системи та фібринолітичної системи.

Аналіз результатів дослідження процесів плазматичного протеолізу та колаgenoлізу свідчить про те, що в усіх хворих на ХНХ було встановлено підвищення інтенсивності лізису низькомолекулярних білків ( $p < 0,05$ ) (табл.2), водночас у хворих 1-ї групи ІЛАА перевищувала показник у ПЗО в 1,5 рази, 2-ї групи – в 1,7 рази, 3-ї групи – в 1,4 рази, 4-ї – в 1,5 рази ( $p_{1-4} < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між усіма групами за виключенням 1 та 3 ( $p > 0,05$ ). Максимальні показники активації системного протеолізу були зареєстровані у хворих на ХНХ із супровідною СВД за ГіпоТТ (табл.2), мінімальні – у пацієнтів з ХНХ із КН. Поряд із цим, у хворих на ХНХ із супровідною СВД було встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу високомолекулярних білків (ІЛАК) у порівнянні з ПЗО – у 1,8, 2,2, 1,6 та 1,8 рази відповідно у групах 1, 2, 3, 4 ( $p_{1-4} < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці 2-ї групи із групами 1 та 3 ( $p < 0,05$ ) (табл.2). Було також зареєстровано зміни показника інтенсивності лізису азоколу: у хворих 1-ї та 4-ї груп показник зростав відносно ПЗО невірогідно, у 3-ї групі – спостерігалось збільшення на 16,7%, а у пацієнтів 2-ї групи було відзначено максимальну інтенсивність колаgenoлізу – збільшення на 53,6% відносно показника у ПЗО ( $p_{2,3} < 0,05$ ). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену у крові хворих на ГіпоТТ виявилася у 1,5 рази вищою ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з ГіперТТ СВД.

**Висновок.** Результати дослідження чинників коагуляційного гемостазу, протизсідальної та фібринолітичної систем у пацієнтів з ХНХ із супровідною СВД за ГіперТТ та КН, а також за умов коморбідності з ГХ вказують на тенденцію до формування гіперкоагуляційного синдрому внаслідок недостатності факторів протизсідальної та фібринолітичної системи. У пацієнтів з ХНХ та СВД за Гіпо ТТ встановлено дефіцит циркулюючого пулу фібриногену внаслідок активації системи фібринолізу. Особливостями порушень протеолітичної активності крові у хворих на ХНХ із супровідною СВД усіх форм та ГХ є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків та колаgenoлітичної активності крові, максимально вираженої у хворих на ГіпоТТ СВД.

Таблиця 1.

**Показники системи коагуляційного гемостазу та фібринолізу у хворих на хронічний некаменевий холецистит залежно від типу супровідної СВД та гіпертонічної хвороби (M±m)**

Показники	ПЗО, n=30	ХНХ із СВД за ГіперТТ (група 1), n=31	ХНХ із СВД за ГіпоТТ (група 2), n=35	ХНХ із СВД з КН (група 3), n=22	ХНХ із ГХ (група 4), n=40
Протромб. індекс, %	94,7±5,43	103,5±5,52	74,0±4,83 */**	111,7±5,24 ***	113,5±5,32 ***
Фібриноген, г/л.	3,19±0,079	2,10±0,029 *	1,64±0,074 */**	2,35±0,032 */**/**	4,21±0,047 */**/**/#
Активність АТ III, %.	95,50±2,014	86,10±7,387	109,75±5,683	74,38±3,247 */**	67,11±5,245 */**/**
СФА, Е440/мл/год.	1,68±0,022	1,47±0,041 *	1,89±0,007 */**	1,16±0,009 */**/**	1,32±0,024 */**/**/#
НФА, Е440/мл/год.	0,48±0,018	0,66±0,040 *	0,89±0,009 */**	0,76±0,007 */**/**	0,70±0,022 */**
ФФА, Е440/мл/год.	1,20±0,025	0,81±0,007 *	1,00±0,012 */**	0,40±0,005 */**/**	0,62±0,015 */**/**/#
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	19,4±0,18	30,5±2,30 *	24,2±2,15 *	39,3±2,23 */**	38,8±2,12 */**
ХПІ фактор, %	99,90±3,446	86,50±4,812	112,48±3,124	75,14±2,193 */**	66,20±3,742 */**/**
ПАП, хв	18,3±0,26	17,2±0,41	14,7±0,38 *	15,2±0,15 */**	17,8±0,14 */**/#

Примітка: \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);

\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіперТТ (p<0,05);

\*\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіпоТТ (p<0,05);

# - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД з КН (p<0,05).

Таблиця 2.

**Показники активності плазмового протеолізу у хворих на хронічний некаменевий холецистит залежно від типу супровідної СВД та гіпертонічної хвороби (M±m)**

Показники	ПЗО, n=30	ХНХ із СВД за Гіпер ТТ, n=31	ХНХ із СВД за Гіпо ТТ, n=35	ХНХ із СВД з КН, n=22	ХНХ із ГХ, n=40
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41±0,018	3,56±0,112 *	4,12±0,107 */**	3,27±0,095 */**	3,69±0,015*/**/#
Лізис АК, Е440/мл×год	2,16±0,012	3,89±0,123 *	4,48±0,073*/**	3,46±0,137 */**	3,97±0,043*/**/#
Лізис азоколу, Е440/мл×год	0,84±0,016	0,86±0,003	1,29±0,004 */**	0,98±0,005 */**/**	0,87±0,002***

Примітка: \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);

\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіперТТ (p<0,05);

\*\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіпоТТ (p<0,05);

# - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД з КН (p<0,05).

#### Література:

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология: в 2-х т. / Е.Н. Амосова. - К.: Здоров'я, 2002. - Т.2. - 990 с.
- Аникин В.В. Современный взгляд на терминологию и классификацию нейроциркуляторной дистонии у детей и подростков / В.В. Аникин, А.А. Курочкин // Клиническая медицина. - 2001. - №7. - С. 69-72.
- Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / А.Э. Багрий, О.И. Дядык, О.И. Жаринов [и др.] / Под ред. Ю.Н.Сиренко, О.И.Жаринова. - К.: Четверта хвиля, 2009. - 160 с.
- Белоусов А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения / А.С. Белоусов, В.Д. Водолагин, В.П. Жаков. - М.: Медицина, 2002. - 424 с.

5. Мудрицкая Т.Н. Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога / Т.Н. Мудрицкая, А.Н. Кальченко // Крымский тер. журнал.- 2004.- №1.- С. 62-65.
6. Ніколаєва О.В. Стан вегетативного гомеостазу у дітей із сполученою патологією травної системи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук за спеціальністю 14.01.10 „Педіатрія” / Ніколаєва Ольга Вікторівна; Харківський державний медичний університет.- Харків, 2005.- 46 с.
7. Харченко Н.В. Гастроентерологія / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак.-К.: Друкар, 2007.- 720 с.
8. Холестероз желчного пузыря. Патогенез, диагностика и лечение: методические рекомендации для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей УЗД / [А.А. Ильченко, Ю.Н. Орлова, Е.В. Быстровская и др.]; Центр. научно-исследовательский институт гастроэнтерологии//.- М.: ЗАО «Рекламно-издательская группа MegaПро», 2008.- 44 с.
9. Хронічний безкам'яний холецистит: клініка, діагностика, лікування: [мет. рек. МОЗ України] / Т.Д. Звягінцева, І.І. Шаргород, Л.А. Мірзоева, О.І. Сергієнко.- Харків, 2003.- 28 с.

**Хухліна О. С.**

*професор, завідувач*

*кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб*

**Антонів А. А.**

*кандидат медичних наук, асистент*

*кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб*

**Мандрик О. Є.**

*асистент*

*кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб*

*Буковинський державний медичний університет*

*м. Чернівці, Україна*

## КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ – ВАЖЛИВА ЛАНКА ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

**Анотація:** Стаття присвячена дослідженню функціонального стану ендотелію та зміни артеріального тиску при неалкогольному стеатогепатиті у хворих на ожиріння та гіпертонічну хворобу II стадії. В роботі наведені нові дані щодо впливу комплексу засобів гепадифу, езетімібу (езетролу) та фозиду (фозіноприлу) на перебіг неалкогольного стеатогепатиту, гіпертонічної хвороби II стадії та ожиріння за їх коморбідності на рівень артеріального тиску, печінкового кровообігу, гемостаз та ендотеліозалежні механізми їх регуляції.

**Анотация:** Статья посвящена исследованию функционального состояния эндотелия и изменения артериального давления при неалкогольном стеатогепатите у больных ожирением и гипертонической болезнью II стадии. В работе приведены новые данные относительно влияния комплекса средств гепадифу, эзетимибу (езетролу) и фозиду (фозиноприлу) на ход неалкогольного стеатогепатита, гипертонической болезни II стадии и ожирения при их влиянии на уровень артериального давления, печеночного кровообращения, гемостаз и эндотелийзависимые механизмы их регуляции.

**Summary:** This article is devoted to the study of the functional state of the endothelium and blood pressure changes in nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and stage II hypertension. The paper presents new data on the impact of the complex of hepafid, ezetimibe (ezetrol) and fozid (fosinopril) in the course of nonalcoholic steatohepatitis, stage II hypertension and obesity in their comorbidity on the level of blood pressure, hepatic blood flow, hemostasis and endothelium-dependent mechanisms of their regulation.

Актуальність проблеми зумовлена істотним зростанням у останній час частоти коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) на фоні ожиріння із розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який характеризується синдромом взаємобтяження [1, 6, 8, 9]. Стабільність перфузії печінки забезпечує низка чинників, серед яких важливою є регуляторна роль системи монооксиду нітрогену (NO) – природного ендотелійрелаксуючого чинника [6]. У фізіологічних концентраціях NO має цитопротективну, антиагрегаційну, вазодилатуючу дію із переважним впливом на венозну ланку кровообігу, але, за умов ожиріння, ГХ та дисфункції гепатоцитів внаслідок стеатозу та запалення, дисфункція NO-синтаз (NOS) із порушенням балансу секреції та знешкодження, NO може призвести до зростання артеріальної квоти портального кровообігу та посилення портальної гіпертензії, індукції апоптозу печінкових клітин внаслідок гіпоксії та стимуляції фіброзоутворення, у т.ч. внаслідок акти-

вації нітрозитивного стресу [6]. Все вищезазначене створює передумови розвитку проявів портальної гіпертензії уже на II-III стадії фіброзу печінки при НАСГ (спленомегалія, гіперспленізм, розширення гемороїдальних вен) та є чинником ризику прогресування його до цирозу печінки [1, 6, 9].

Лікування НАСГ на тлі ожиріння передбачає тривале застосування мембранопротекторних гепатотропних засобів [1, 6, 9, 10]. Емпірично нами обраний препарат гепадиф, відомі компоненти якого (карнітин, екстракт печінки та вітаміни групи B) [2, 3, 4] позитивно можуть впливати на перебіг як основного, так і на супровідних захворювань. Для лікування ГХ на тлі ожиріння та НАСГ переважно використовують інгібітори ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ) із подвійним механізмом метаболізму та виведення [7, 8]. Такими властивостями володіє фозіноприл, екскреція якого можлива і через нирки, і через печінку. При порушенні функції печінки на тлі НАСГ сповіль-